

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑫ 公表特許公報 (A)

昭62-501076

⑬ 公表 昭和62年(1987)4月30日

⑭ Int. Cl. ⁴ A 61 K 43/00 9/14 47/00	識別記号 3 0 2	庁内整理番号 7252-4C B-6742-4C	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	部門(区分) 3 (2)
--	---------------	--------------------------------	------------------------	--------------

(全 13 頁)

⑯ 発明の名称 ガラス微小球

⑰ 特 願 昭61-500840

⑱ 出 願 昭60(1985)11月7日

⑲ 翻訳文提出日 昭61(1986)7月19日

⑳ 国際出願 PCT/US85/02207

㉑ 国際公開番号 WO86/03124

㉒ 国際公開日 昭61(1986)6月5日

優先権主張 ㉓ 1984年11月19日 ㉔ 米国 (U S) ㉕ 673123

⑳ 発 明 者 デイ, デルバート・イー 65211 アメリカ合衆国ミズーリ州、ローラ、ポスト・オフィス・ボックス 357

㉑ 発 明 者 エアハルト, ゲイリー・ジェイ 65211 アメリカ合衆国ミズーリ州、コロンビア(番地なし) ユニヴァーシティ・オブ・ミズーリ内

㉒ 出 願 人 ザ・キユレイターズ・オブ・ 65211 アメリカ合衆国ミズーリ州、コロンビア、ユニヴァーシティ・ザ・ユニヴァーシティ・オブ・イ・ホール 227 ユニヴァーシティ・オブ・ミズーリ内
ミズーリ

㉓ 代 理 人 弁理士 明石 昌毅

㉔ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), DK, FR(広域特許), GB(広域特許), IT(広域特許), JP, NL(広域特許), SE(広域特許)

請求の範囲

(1) 哺乳動物の放射線治療に使用される放射性微小球にして、ガラス材料全体に互い実質的に均一に分散されたβ線若しくはγ線を放射する放射性同位体を含有し生物学的両立性を有するガラス材料を含む放射性微小球。

(2) 哺乳動物の放射線治療に使用される微小球にして、ガラス材料全体に互い実質的に均一に分散された同位体であって、有効な量の中性子の照射に曝されると治療作用のある強度及び量のβ線若しくはγ線を放射する同位体と、中性子の照射中にも放射性を有するようにならない元素と体内への導入時に実質的な量のβ線若しくはγ線を放射しない程十分短い半減期を有する元素とよりなる群より選択された残余の元素とを含有するガラス材料を含む微小球。

(3) 哺乳動物の放射線治療に使用される微小球にして、ガラス全体に互い実質的に均一に分散された同位体を有するガラスを含み、前記微小球は実質的に球形であり、前記同位体はリン32及びイットリウム90と中性子の照射によって活性化されてリン32若しくはイットリウム90を発生する安定な同位体とよりなる群より選択されている微小球。

(4) 哺乳動物の放射線治療に使用されるガラス微小球にして、前記ガラス材料はシリカ、アルミナ、及びイットリアを含み、前記微小球は実質的に75μ以下の直径を有するガラス微小球。

(5) 哺乳動物の放射線治療に使用される放射性ガラス材料にして、前記ガラス材料は実質的にイットリア-アルミナ-シリカ系三元組成状態の四辺形の領域内に存在する組成を有する酸化イットリウム-アルミノシリケートガラスを含み、前記四辺形の領域は「20%シリカ、10%アルミナ、70%イットリア」、「70%シリカ、10%アルミナ、20%イットリア」、「70%シリカ、20%アルミナ、10%イットリア」、「20%シリカ、45%アルミナ、35%イットリア」の成分の重量比の組合せを有する4つの隅部により界定されている放射性ガラス材料。

(6) 哺乳動物の放射線治療に使用されるガラス材料にして、前記ガラス材料は実質的に50-70wt%のシリカと、実質的に1-17wt%のアルミナと、実質的に5-9wt%のマグネシアと、実質的に2-10wt%の五酸化リンとを含むガラス材料。

(7) 放射線治療に使用される微小球の製造方法にして、安定な元素若しくは同位体を含有するガラス材料を含む微小球に対し照射を行い、これにより前記安定な元素若しくは前記同位体を活性化させてβ線若しくはγ線を放射する同位体に転換させることを含む方法。

(8) 哺乳動物の放射線治療法にして、ガラス材料全体に互い実質的に均一に分散されたβ線若しくはγ線を放射する放射性同位体を含有するガラス材料を含む微小球を前記哺乳動物内に導入することを含む放射線治療法。

明 細 書
ガラス微小球

発明の背景

本発明は、一般的には癌や腫瘍を有する組織の治療に有用な微小球に係り、更に詳細にはかかる治療に有用な新規なガラス微小球に係る。

種々の癌を患った患者の治療に於ては、或る特定の部位に放射性粒子をトラップさせてその放射効果を発揮させるべく、放射性粒子を血管内に導入する種々の方法が知られている。かかる方法によれば、少量の放射性粒子が患者の体内に注入され、所望の領域、典型的には腫瘍の位置の毛細血管群中に放射性粒子を永久的に留まらせることにより、患者の体の所定の領域内に均一な放射線照射領域が形成される。かかる方法の初期の用途に於ては、酸化イットリウム粉末がそれが体内に導入される前に粘性媒体中に懸濁された。イットリウムはそれが好適な特性を有し、特にほぼ100%のβ線を放射するので上述の方法に選定された。例えばジ・アメリカン・サージャン (The American Surgeon) 35 (1969年) の181~188頁の「血管内放射性同位体粒子による治療 (Intravascular Particulate Radioisotope Therapy)」(ノラン (Nolan) 等著) 及びジ・アメリカン・サージャン 26 (1960年) の678~684頁の「癌を治療するための動脈内放射性同位体 (Intra-Arterial Radioisotopes to Treat Cancer)」(グラディ (Grady) 等著) を参照されたい。しかしこの方法は

diation Therapy of Hepatic Neoplasms)」(ジーリンスキー (Zioliński) 及びカスプジク (Kasprzyk) 著) を参照されたい。しかし微小球が放射性同位体を含有する表面被覆を有するコア材料を含んでいる限り、放射性被覆がその基体としての微小球コアより分離する虞れがある。被覆が何らかの理由により機械的に破断すると、放射線が人体の治療されるべき部位以外の他の部位へ放出され、このことは非常に好ましくない。更に結晶質セラミックコア上に放射性同位体を被覆したりイオン交換樹脂を構築するに必要な特殊な取扱いや留意事項により他の種々の問題が提起される。

更に他の一つの用途に於ては、セラミック材料を含み、該セラミック材料中に放射性同位体が組込まれた微小球が従来より製造されている。かかる微小球に於ては、セラミック微小球中に放射性同位体が組込まれることにより、人体の治療されるべき部位以外の他の部位へ放射性被覆より放射性同位体が放出されるという問題が排除されるが、かかる微小球にも種々の欠点がある。かかるセラミック微小球を製造することは、潜在的に弾発し易い放射能がセラミックの融液に与えられなければならない、また放射性を有している間に微小球が製造され且大きさの調整が行われなければならないので複雑であり、人身が放射能汚染の害に曝され、また設備が放射能にて汚染される危険が生じる。

従って癌や腫瘍を有する組織の治療に有用な微小球であ

完全には満足し得るものではない。酸化イットリウム粉末の二つの欠点は、その密度が高いこと (5.01 g/cm^3) 及びその粒子形状が複雑であることである。純度の高い酸化イットリウム粉末の密度は高いので、酸化イットリウム粉末を体内に注入するために使用される液体中に酸化イットリウム粉末が懸濁された状態に維持することが困難であり、また酸化イットリウム粉末が処置されるべき腫瘍に到達する前に血液中にて沈降し易い。また酸化イットリウム粒子の鋭敏な隅部やエッジが局所的な領域に於てその周囲の組織を刺激し、また処置されるべき腫瘍中に放射性粒子が均一に分散されることを阻害する。

上述の用途よりも後年の用途に於ては、使用される粒子はP32やY90の如き放射性同位体に被覆されたイオン交換樹脂又は結晶質セラミックのコアよりなる微小球であった。イオン交換樹脂及び結晶質セラミックの微小球は酸化イットリウム粒子の密度よりも遙かに小さい密度を有するという利点を有し、またイオン交換樹脂は特に容易に構築することを可能にするという他の利点を有する。例えばイント・ジャー・アプル・ラディアット・イソット (Int. J. Appl. Radiat. Isot.) 34 (1983年) の1, 343~1, 350頁の「肝臓腫瘍の放射線治療のためのP32にて被覆されたイオン交換樹脂微小球の人工的製造及び品質制御試験 (Synthesis and Quality Control Testing of ^{32}P labelled Ion Exchange Resin Microspheres for Ra

って、患者の人体に導入された後は患者の人体の治療されるべき部位以外の部位に放射性被覆や放射性同位体が放出されることがなく、微小球の製造及び球状化中に放射性物質を取扱う専門家を必要とせず、更には人体中に注入するに適した液体中に微小球を懸濁させることを可能にする程度の密度を有する微小球が従来より必要とされている。

発明の要旨

従って本発明の目的は、放射線治療に使用される新規な微小球を提供すること、放射性同位体が微小球の材料中全体に亘り均一に分散された微小球を提供すること、患者の人体中に微小球より放射性同位体が殆ど放出されることのない微小球を提供すること、治療に使用すべく照射が行われるまで全く放射性を有しない微小球を提供すること、中性子の照射により活性化されてβ線やγ線を放出する同位体となり得る安定な元素又は同位体を含有する微小球を提供すること、中性子の照射による活性化中にそれと同時に多数のβ線又はγ線を放出する同位体を形成し、これにより放射線が体内へ供給される速度を応答的に変化させることを可能にする多数の安定な元素又は同位体を含有する微小球を提供すること、酸化イットリウム粒子の密度よりも実質的に小さい密度を有する微小球を提供すること、非口腔的に微小球を体内に導入することにより腫瘍を治療する方法を提供すること、放射線治療法及び本発明の微小球の製造方法を提供することである。

従って端的に言えば、本発明は哺乳動物の放射線治療に使用される新規な放射性微小球に関するものである。本発明の放射性微小球はガラス材料全体に互に実質的に均一に分散されたβ線又はγ線を放出する放射性同位体を含有し、生物学的両立性を有するガラス材料を含んでいる。

本発明は、他の一つの局面に於ては、哺乳動物の放射線治療に使用される放射性微小球に関するものである。この放射性微小球はガラス材料全体に互に実質的に均一に分散されたβ線又はγ線を放出する放射性同位体を含有し、生物学的両立性を有するガラス材料を含んでいる。またこの微小球は実質的に球形の形状を有しており、約5〜75μの範囲の直径を有している。

本発明の他の一つの局面は、哺乳動物の放射線治療に使用される放射性微小球に関するものである。この放射性微小球は治療作用を有する量のβ線又はγ線を放出する放射性同位体と、中性子の照射中にも放射性を有するようにならない残余の元素、又は体内への導入時に実質的な量のβ線又はγ線を放出することがないよう十分に短時間である半減期を有する残余の元素とを含有し、生物学的両立性を有するガラス材料を含んでいる。

本発明の更に他の一つの局面は、哺乳動物の放射線治療に使用される新規な微小球に関するものである。この微小球はガラス全体に互に実質的に均一に分散された同位体を有する生物学的両立性を有するガラスを含んでいる。また

体内への導入時に実質的な量のβ線又はγ線を放出しないよう十分に短い半減期を有する元素よりなる群より選択された残余の元素とを含有するガラス材料を含んでいる。

本発明の更に他の一つの局面は、哺乳動物の放射線治療に使用される新規な微小球に関するものである。この微小球はガラス材料全体に互に実質的に均一に分散され、有効な量の中性子照射に曝されると治療作用のある強度及び量のβ線又はγ線を放出する元素を含有するガラス材料を含んでいる。微小球中に含まれる他の元素は、炭素、窒素、酸素、フッ素、ナトリウム、マグネシウム、アルミニウム、ケイ素、カリウム、バナジウム、マンガン、ガリウム、ニオブ、ヨウ素、鉛、チタニウム、銅、ゲルマニウム、ジルコニウムよりなる群より選択される。

本発明の更に他の一つの局面は、哺乳動物の放射線治療に使用される放射性ガラス材料である。このガラス材料は、イットリアーアルミナーシリカ系の三元組成状態図の實質的に四辺形の領域内に存在する或る組成を有する酸化イットリウムーアルミナーシリケートガラスを含んでいる。三元状態図に於けるこの四辺形の領域は、「20%シリカ、10%アルミナ、70%イットリア」、「70%シリカ、10%アルミナ、20%イットリア」、「70%シリカ、20%アルミナ、10%イットリア」、「20%シリカ、45%アルミナ、35%イットリア」の重量組成を有する四つの頂部により界定される。

この微小球は実質的に球形をなしており、同位体はリン32及びイットリウム90と、中性子の照射により活性化されてリン32又はイットリウム90を生成する安定な同位体とよりなる群より選択される。

本発明の更に他の一つの局面は、哺乳動物の放射線治療に使用される新規なガラス微小球に関するものである。このガラス微小球はシリカ、アルミナ、イットリアを含んでおり、約75μよりも小さい直径を有している。

本発明の更に他の一つの局面は、放射線治療に使用される微小球を製造する方法に関するものである。この方法は安定な元素又は同位体を含有するガラス材料を含む微小球に中性子を照射し、これにより微小球に含まれる安定な元素又は同位体を活性化させてβ線又はγ線を放出する同位体に転換させることを含んでいる。

本発明の更に他の一つの局面は、哺乳動物に對し行われる放射線治療法に関するものである。この方法はガラス全体に互に実質的に均一に分散されたβ線又はγ線を放出する放射性同位体を含有するガラス微小球を哺乳動物の体内に導入することを含んでいる。

本発明の更に他の一つの局面は、中性子の照射が行われ、その後哺乳動物の放射線治療に使用される新規な微小球に関するものである。この微小球はガラス材料全体に互に実質的に均一に分散されたリン又はイットリウムと、中性子の照射中にも放射性を有するようにならない元素、又は体

本発明の更に他の一つの局面は、哺乳動物の放射線治療に使用されるガラス材料に関するものである。このガラス材料は約50〜70wt%シリカ、約1〜17wt%アルミナ、約5〜9wt%マグネシア、約2〜10wt%五酸化リンを含有している。

図面の簡単な説明

第1図は本発明の微小球に使用される好ましいガラスを破線のハッチングの領域として示すイットリアーアルミナーシリカ系の三元組成状態図である。

第2図は50℃での脱イオン水に曝される時間の関数として本発明の種々の微小球より浸出されたリン元素の重量比率を示すグラフである。

第3図は37℃にて人間の血液プラズマに曝された微小球より浸出された放射性リンの比率を示す第2図と同様のグラフである。

第4図は例2に於て評価されたYASガラス標本について、Y-90の初期活性にて除算されたY-90の崩壊活性と時間との関係を示すグラフである。

第5図は例2の結果を含むYASガラス標本よりの浸出物質の崩壊と時間との関係を示すグラフである。

好ましい実施例の説明

本発明によれば、或る種の癌や腫瘍を有する組織の治療に使用される新規な微小球が得られる。本発明の新規な微小球はガラス材料全体に互に実質的に均一に分散された中性

子の照射により活性化されてβ線又はγ線を放出する放射性同位体に転換される安定な元素を含有するガラス材料を含んでいる。従ってこの新規な微小球はそれに放射性が与えられる前に製造され大きさが調整されてよく、これにより微小球の表面に放射性元素を吸着させたり高濃度の放射に放射性元素を添加して放射線が高度の放射性を有している間にそれを球状化し粒子の大きさを調整する必要性が排除される。

本発明の微小球を製造する際には種々の生物学的両立性を有するガラスが使用されてよい。これらのガラスは少量のほぼ全ての酸化物の良好な溶媒であり、微小球が患者の体の目標とする部分へ導入された後には、患者の体より放射性同位体が失われず、また患者の体の他の部分へ伝達されることがないよう、十分な化学的耐久性を有するものであることが好ましい。更にガラス微小球に実質的な量の好ましからざる放射線を放出させる元素を含んでいないことが好ましい。本発明の好ましい実施例によれば、多くのアルミノシリケートガラス及び鉛シリケートガラスが少量のほぼ全ての酸化物の良好な溶媒であり、これにより多様性を大きくし得るものであることが解っており、中性子の照射後に所望の放射特性を有するようになる元素を組み込むことにより微小球より放出される放射線の量及びプロフィールを制御することができる。また多くのアルミノシリケートガラス及び鉛シリケートガラスは、微小球が患者の体内

に導入された後に実質的な量の放射性同位体が患者の体内にて失われることを阻止するに十分な化学的耐久性を有しており、しかも微小球に実質的な量の好ましからざる放射線を放出させる元素を含有する必要がないものである。かくして本発明の好ましい実施例に従って種々のアルミノシリケートガラス及び鉛シリケートガラスが使用されてよい。例えばイットリウムを含有する好ましいガラスは、実質的にイットリア-アルミナ-シリカ系の三元組成状態図の四辺形の領域内に存在する酸化イットリウム-アルミノシリケートガラス(YAS)ガラス組成物であり、前記四辺形の領域は下記の重量比の各成分を有する四つの頂点により界定される。

SiO_2	Al_2O_3	Y_2O_3
20%	10%	70%
70%	10%	20%
70%	20%	10%
20%	45%	35%

この四辺形の領域が第1図に示されている。YASガラスの密度は約2.7~3.9 g/ccの範囲内であることが好ましい。更にリンを含有する好ましいガラスはシリカ、アルミナ、マグネシア、及びリンを含んでおり、例えば約50~70wt%のシリカ、約1~17wt%のアルミナ、約

5~9wt%のマグネシア、約2~10wt%の五酸化リンを含有している。リンを含有するガラスの密度は約2.2~2.7 g/ccの範囲内であることが好ましい。

本発明の微小球は実質的に空孔のないガラス微小球、マイクロシェル、即ち中空のコアを有する微小球、又は複数個の中空セルを有する発泡構造のガラス微小球であってよい。複数個の中空セルを有するマイクロシェルや微小球は、実質的に空孔のない微小球の密度よりも実質的に小さい密度を有する微小球を使用することが望ましい場合に好ましい。

本発明の微小球が実質的に空孔のないマイクロシェルであろうと、複数個の中空セルを有するものであろうと、微小球は実質的に球形、即ち所望の位置以外の位置に微小球を停着させる原因となる鋭敏なエッジや点が存在しないものであることが好ましい。この場合、鋭敏なエッジや点を有しない精円体や他の同様の形状の粒子も実質的に球形であるものと見做される。

本発明の好ましい実施例に於ては、微小球の成分元素は、微小球が患者の体内に導入されると、治療作用のある強度及び量のショートレンジの(例えば約数ミリメートル又はそれ以下の程度の組織貫通度を有する)β線又はγ線を放出するが、病又は腫瘍を有する組織の周りの健康な組織に有害な作用を及ぼす多量の好ましからざるβ線やγ線を放出することがないように選定される。この点に関し、

ガラスの成分元素は、治療作用のある放射線を放出する放射性同位体が比較的短い期間、例えば約1週間又はそれ以下の程度以上に互に実質的な量の放射線を放出する唯一の成分同位体であるよう選定されることが好ましい。約2日より長く約30日より短い半減期を有する放射性同位体を形成するイットリウム及びリンの如き元素が、治療作用のある放射線を放出する元素として特に好ましい元素である。ガラスの残余の成分元素は、微小球が体内に導入されるとY-90又はP-32により放出される放射線以外の実質的な量の放射線を放出しなうよう選定されることが好ましい。このことはイットリウム-89又はリン-31と、中性子の照射を受けても放射性を有するようにならない残余の元素、又は体内への導入時に実質的な量のβ線やγ線を放出しないよう比較的短い半減期を有する残余の元素とを含有するガラス組成物を選定することにより達成されてよい。中性子の照射中にも放射性を有するようにならない元素、又は実質的な量のβ線やγ線を放出しないよう十分短い半減期を有する元素が下記の表1に於て*が付されずに掲げられており、表1に於て*が付された元素は少量の好ましからざる放射線を放出する放射性同位体である。

表 1

放射線治療用ガラス微小球に使用される
許容し得る原子価特性を有する元素

-						C	N	O	P
Na Mg						Al Si			
K - Ti ^{IV} V Mn - - Cu ^I - Ga Co ^{II} - - - -									
- - Zr ^{IV} Nb - - - - - - - - I									
- - - - - - - Pb - - - -									

本発明によれば、ガラスの成分元素は、或る特定の治療に理想的に適した放射線プロフィールを与えるよう放射線が調整されるよう選定される。例えば場合によっては、半減期の短い β 線放射元素である $Y-90$ を含む放射線治療用製品を使用することが好ましく、また場合によっては半減期の長い β 線放射元素である $P-32$ 、又は $Y-90$ 及び $P-32$ の両方を含有する製品を使用することが好ましい。また場合によっては、 γ 線を放射する同位体、又は β 線を放射する同位体と γ 線を放射する同位体との混合物を含有する放射線治療用製品を使用することが好ましい。本発明の微小球によればかかる多様性が可能であり、所望の放射線放射プロフィールを有する元素の組合せがガラス材料に組み込まれてよい。一つの好ましい実施例に於ては、 β

照射するというこの方法は、微小球の一つ又はそれ以上の成分元素が好ましからざる放射線プロフィールを有する場合や好ましい放射線プロフィールを有する成分元素の半減期よりもかなり長い半減期を有する場合に特に好ましい。かくして中性子照射の態様は、好ましからざる放射線の量を最少限に抑えつつ治療作用のある強度及び量の放射線を微小球に付与するような要領にて制御される。

一般に、本発明の微小球は治療の用途に適した大きさを有するよう処理されてよい。微小球が導入される組織の特徴により採用されるべき微小球の適正な大きさが決定される。一般に、約5~7.5 μ の範囲内の大きさを有する微小球が治療の用途に採用され、多くの場合微小球は約5~50 μ の範囲内の大きさを有していることが好ましい。例えば肝臓癌の治療に於ては、実質的に約20~30 μ の範囲内の大きさを有する微小球を採用することが好ましく、かかる大きさの微小球は、肝動脈を経て肝臓へ適宜に供給されるに十分なほど小さいが、肝臓の毛細血管罅を通過してしまうには大き過ぎるものである。

微小球はカテーテルのうみ又は血管収縮剤との組合せにてカテーテルを使用することにより、又は癌若しくは腫瘍を有する組織中に微小球を効果的に停留した状態にもたらす他の任意の導入装置を用いて患者の体内に導入されてよい。導入の目的で、微小球は体内へ導入するプロセス中にそれが脈流域より沈降することを阻止するに十分な密度や粘性

線放射元素若しくは低エネルギーの γ 線を放射する核種が微小球に組込まれてよい。最も好ましい実例例に於ては、イットリウム若しくはリンが微小球に組込まれ、 $P-32$ は純粋の β 線を放射し、 $Y-90$ はほぼ純粋の β 線を放射し、これらの放射線は微小球が導入された腫瘍の部分には放射されるが、健康な組織には放射されない。

また本発明の微小球の成分元素は、微小球が中性子のための大きな横断面積を有する元素を多量に含有しないよう選定されることが好ましい。中性子のための大きい横断面積を有する上述の如き元素の一例は、 ${}^3\text{B}$ （リチウム）である。最も好ましい実施例に於ては、微小球は約200バーンよりも大きい中性子のための横断面積を有する多量の元素を含有してはいない。

患者の体内への導入に際し活性化された微小球を使用することにより与えられる放射線の量は、導入される微小球の数を制御することにより、また微小球に含まれる放射線を放射する同位体の量を制御することにより変化され得る。微小球に含まれる放射線を放射する同位体の量は、二つの因子、即ち中性子の照射により放射性元素に転換される安定な元素の量及び中性子の放射時間により影響を受ける。微小球は中性子の流量を小さく設定して長時間に亘り中性子の照射に曝されるよりも、積分剂量により発生される強度の高い熱中性子流にて短時間に亘り中性子の照射に曝されることが好ましい。微小球に高強度にて中性子を短時間

を有する媒体中に懸濁されることが好ましい。微小球を懸濁させるための現在好ましいビヒクルとしては、ジー・エイ・エフ・コーポレーション (GAP Corp.) によりプラスドン (Plasdone) K-30 及びポビドン (Povidone) なる商品名にて販売されているポリビニルピロリドン (PVP)、ノルウェー国オスロ所在のニーガード・アンド・カンパニー (Nyegard & Co.) よりメトリザミド (Metrizamide) なる商品名にて販売されている造影剤、イー・アール・スクイブ・アンド・カンパニー (E. R. Squibb & Co.) よりレノグラフィン (Renografin) 76 なる商品名にて販売されている造影剤、50%右旋糖溶液、及び塩水等がある。

本発明の微小球は所望のガラス組成物を形成するよう熔融された均質な粉末混合物（即ちパッチ）より形成されてよい。かかるパッチに使用される厳密な化学的化合物や原料は、それらが形成される熔融組成物に必要な鹽化物を適正な比率にて与える限り重要ではない。例えばＹＡＳガラスが形成される場合には、イットリア、アルミナ、及びシリカの粉末がパッチ原料として使用されてよい。各原料の純度は９９．９％以上であることが好ましい。均質な混合物を形成すべくこれらの粉末を乾式又は湿式にて混合した後、混合物はそれを熔融させるべくプラチナ製のるつぼ内に配置される。少なくとも少量のアルミナが製造されるガラス中に存在することが許される場合には、高純度のアルミナ製のるつぼが使用されてよい。次いで内部に粉末状

のバッチを有するつばが組成に応じて1,500~1,600℃に加熱される電気炉内に配置される。かかる組成範囲に於ては、バッチは熔融して液体となり、該液体はその化学的均質性を向上させるべく攪拌される。融液はバッチ中の全ての固体成分が完全に熔融されるまで(通常2~5時間で十分である)、1,500~1,600℃に維持されなければならない。熔融及び攪拌が完了すると、つばが電気炉より取出され、融液を冷たい銅板上又は清浄な水中に注湯することにより、融液が急激に冷却されてガラスに転換される。このプロセスによりガラスが微細片となり、このことはガラスを微細粉末に粉碎することを補助し容易にする。次いで粉末がそれを使用し得るよう大きさの調整及び球状化に付される。

例えば肝臓癌の治療に使用される約20~30 μ の範囲の直径を有する微小球を使用することが好ましい場合には、急冷され粉碎されたガラスは先ず乳鉢及び乳棒を用いて約-100メッシュの粒子に粉碎されることが好ましい。次いで-100メッシュの粒子はそれが400メッシュの篩を通過するようになるまで機械化された乳鉢及び乳棒又はボールミルを用いて粉碎される。-400メッシュの粒子はそれらをガス/酸素火炎中に導入し、これにより粒子を熔融させて表面張力により球形の液滴を形成することによりガラス微小球に形成される。この場合液滴はそれらの球形が固体製品であるガラス微小球の状態に於ても保有され

るよう、液滴が何らかの固体物体に接触する前に迅速に冷却される。

球状化の直前に、-400メッシュの粉末は貯蔵中に形成されることがある大きな固りを破壊させるべく400メッシュの篩に再度掛けられる。次いで-400メッシュの粉末はガス/酸素バーナの上に配置された振動フィーダ内に配置される。粉末に対しゆっくりと振動が与えられ、これにより粉末が垂直のガラス管内に導入され、該ガラス管は落下する粉末粒子をガス/酸素バーナの高温の火炎中に直接導く。特定のガラス組成の-400メッシュの粒子を熔融させることのできる任意のバーナが使用されてよい。火炎へ粉末を供給する典型的な流量は上述の装置については5~25 g/hrである。バーナの火炎は小さいガラス球が火炎より放出される際にガラス球を捕獲する金属コンテナ内へ導かれる。このコンテナはバーナの熱に耐えることができ且ガラスを汚染することのない任意の金属にて形成されていてよい。コンテナは熔融状態のガラス球が冷却しコンテナの固体面に衝突する前に剛固な状態になるよう十分大きいものでなければならない。

球状化後には、ガラス球が収集され、再度篩に掛けられる。微小球が肝臓癌の治療に使用される場合には、30 μ よりも小さく20 μ よりも大きい微小球が回収される。何故ならばこの大きさが人間の肝臓に使用されるに好ましい大きさであるからである。篩に掛けられた後、-30/+

20の微小球が光学顕微鏡にて検査され、次いで弱い酸(例えばHCl)にて洗浄され、濾過され、試験等級のアセトンにて数回洗浄された。次いで洗浄された微小球が有機材料を破壊させるべく2~6時間に亘り500~600℃に空気中にて炉内に於て加熱された。

最終のステップは微小球の大きさの範囲及び形状を評価すべく走査電子顕微鏡にて-30/+20の微小球の代表的な標本を検査することである。小さい寸法(直径10 μ 以下)の微小球の量は非球形の粒子の適度と共に決定される。微小球の組成は、その組成が適正であり、また化学的汚染が存在しないことを確認すべく、エネルギー分散X線分析によりチェックされてよい。

この段階に於ては、ガラス微小球は中性子の照射及びその後の患者の体内への導入を行い得る状態にある。

本発明によれば、上述の製造ステップはただ単に例示的なものであり、如何なる態様にも本発明を限定するものではない。例えば複数個の中空セルを有するマイクロシェルや微小球を製造することに含まれる種々のステップが当業者に理解されよう。同様に本発明は上述の寸法を有するガラス微小球に限定されるものではなく、本発明の微小球の大きさはその用途に応じて変換されてよい。

一つの好ましい実施例によれば、本発明の微小球は肝臓癌の治療に使用されるに過ぎない。かかる目的で、イットリウム-アルミニウム-シリカ系組成状態図の前述の四辺形の

領域内に存在する組成を有し中性子の照射後にガラス1g当たり約0.2~0.6Ciの活性を有する實質的に空孔のないYASガラス微小球を使用することが現在のところ好ましい。活性を所望のレベルにすべく、YASガラス微小球は有効な期間に亘り中性子にて照射される。例えば約40wt%のイットリウムを含有するYASガラス微小球は中性子炉内にて中性子が照射されることによりその活性が約3Ci/gのレベルにされ、このことには 1×10^{14} 中性子/cm²secにて約75時間に亘る中性子の照射が必要である。かくして微小球を好ましい体内導入レベルの範囲以上のレベルに活性化させることにより、活性化された微小球の活性の低下が微小球を患者の体内へ導入する前に処理中及び輸送中に発生するが、その場合にも好ましい範囲の活性の範囲内にて微小球を体内へ導入することができる。複数個の中空セルを含むマイクロシェルや微小球が中実の微小球の代わりに使用される場合には、中性子照射後に於ける活性は大きさが同様であっても質量が小さくなることを補償すべくより高い値でなければならない。肝臓癌の治療にY-90ではなくP-32を含有するガラス微小球を使用することが好ましい場合には、中性子の照射によって達成されることが必要な活性はY-90を含有する微小球に於て必要とされる活性よりもかなり低く、P-32はY-90の半減期よりも長い半減期を有しており(Y-90の半減期は64時間であるのに対しP-32の半減期は14.3日

である)、従って輸送中に於ける活性の低下が小さく、またY-90よりも体内に於てより長い期間に亘り活性な状態を維持する。

本発明の微小球は肝動脈内へカテーテルを挿入し、これにより放射性微小球を導入することにより、肝臓癌の治療に使用されてよい。本発明の微小球は、体内への導入の目的でプラスドン(Plasdone) K-30やメトリザミド(Metrazide)の如き媒体中に懸濁されることが好ましい。体内へ導入された後に於ける肝臓内での微小球の密度は肝臓1g当たり約4,000個程度であることが好ましい。かくして微小球が体内に導入されると、微小球は正常な肝臓中ではなく肝臓の癌病を有する組織の毛細血管群中に停滯した状態になり、これにより主として癌病に対し放射線を放射する。この場合正常な肝臓への肝動脈中の血液の流量を低減するために血管収縮剤が使用されてもよい。かかる治療に使用される微小球は放射線の照射範囲が短いという理由からP-32又はY-90を含んでいることが好ましい。

他の癌や癌病を有する組織も本発明の微小球を用いて同様に治療されてよい。微小球の用途に応じて、微小球に α 線を放出する放射性同位体、又は β 線を放出する放射性同位体と β 線を放出する放射性同位体との組合せを組み込むことが望ましい。或いはまた、治療を成る特定の場合に適合するよう調整すべく、放射ブルウィールの異なる微小球の

下記の表IIに於て*が付された組成物が50℃の脱イオン水中に浸漬され、リン元素の放出量が時間の関数として測定された。直径7.6~250 μ の微小球の標本(重量0.5g)が25mlの脱イオン水と共に高密度のポリエチレン容器内に配置された。次いで容器が50 \pm 5℃の炉内に7日間、15日間、30日間、40日間に亘り配置され、2日目及び27日目に5秒間激しく攪拌された。炉より標本が取出された後、ファットマン(Whatman)(No. 52フィルター)を用いて水溶相が濾過された。次いで分光光度計によるリンの測定に干渉する炭素のある溶性シリカを除去すべく、各濾過物質が75℃にて過塩素酸(70~72%)にて焼された。リンの測定に於ては、イエローバナドモリブデートーリン酸錯体を形成すべく酸性バナジウムアンモニウム及びモリブデン酸アンモニウム試薬と混合された。リンの濃度は400nmにて測定された溶液の吸収率より計算された。

C. リンの分光光度計による測定

0.5gの微小球が50℃にて7日間、15日間、30日間、40日間それぞれ浸漬された25mlの脱イオン水の標本がリン含有量を測定すべく形成された。またリン含有量が既知の基準溶液が形成され、それらの400nmに於ける吸収量の測定値がプロットされた。この基準曲線より、各標本について400nmにて測定された吸収量の値がリンの濃度(単位ppm)に変換された。次いでそれらの値がそ

物理的混合物が使用されてもよい。例えばかかる治療は二つの互いに異なる微小球、即ちY-90を含有する第一の微小球とP-32を含有する第二の微小球との物理的混合物を体内へ導入することを含んでいる。

以下の例は本発明を説明するものである。

例 1

A. 微小球の形成

下記の表IIに示されたガラス組成物が試験等級の化学物質より形成された。50gのガラスを形成するバッチが下記の表IIに示された概略溶融温度にて電気炉内のプラチナ製のるつば内に於て溶融された。典型的な溶融サイクルに於ては1,000℃にてバッチの添加に3時間を要し、また概略溶融温度に於ける融液の精製に3~4時間を要した。融液を貯容するるつばが25℃の水中にて急冷され、急冷後に得られたガラス粉がるつばより破砕によって取出され、-100メッシュに粉砕された。次いで-100メッシュのガラス粉が振動スパチュラにより酸素/プロパン火炎中にゆっくりと供給され、該火炎内に於て表面張力により溶融粒子が球形に形成された。球形の粒子が最も効率よく製造されるよう、各ガラス組成物毎に酸素及びプロパンの流量が調整された。球状化後に微小球が脱イオン水を用いて湿式篩分けされ、アセトン中に洗淨され、しかる後乾燥された。

B. 化学的耐久性の測定

れらに希釈係数が算出され、これにより表Vに示されている如く各標本中に確認されたリンの重量に変換された。次いで上述の如く計算されたリンの重量が既知の初期重量のガラス中のリンの重量により除算されることにより、表Vに示された浸出したリンの重量%が求められた。

補正曲線は非常に低濃度の領域に於ては非直線的になる。溶液中のリン濃度を計算するために補正曲線を使用する原のかかる不確実性はリン濃度の低下と共に増大する。1ppmの基準溶液は誤差4%であり、時間吸収率の測定値が補正曲線より単位ppmの値に変換される。この誤差は0.5ppmのリン基準溶液については6%になる。0.1ppmのリンの基準を試験し、補正曲線により吸収量の値を単位ppmの値に変換することにより22%までの誤差が生じる。試験された全ての溶液は0.168ppm以上の計算されたリン濃度を有していたので、浸出したリンの値の重量%の最大誤差が22%以下であると仮定することは安全である。値の誤差は試験標本中のリン濃度が増大するにつれて低下する。

D. 組成の概観

この例に於て評価されたガラス組成物は、修正されたソーダ石灰シリカ又はマグネシウムアルミノシリケートとして一般に分類されてよいものである。ソーダ石灰の組成物に於ては、好ましくはC=45の形成を阻止すべく石灰が除去され、マグネシウム若しくはカリウムと置換され

た。化学的耐久性を改善すべく、ほぼ全ての組成物（表II参照）に対しアルミナが添加された。組成物UMR-17及びUMR-25は、アルカリの攻撃に対する他のシリケートガラスの耐性を大きく改善するジルコニアを含有している。またアルカリの攻撃に対する耐性を改善すべく、組成物UMR-24に対し二酸化マンガンを添加された。

融点及び粘性を低減し、またアルカリ含有量を低い値に維持すべく、多数のバッチ中に酸化鉛が含まれており、バッチ中の炭酸マグネシウムがフッ化マグネシウムに置換えられた。酸化鉛の添加による流動化は添加量が10vol%以下のレベルに於ては殆ど認められなかった。酸化鉛の添加量が高くなると相分離が生じた。バッチング中に炭酸マグネシウムをフッ化マグネシウムに置換することにより、融液の粘性を低下させる点に関し僅かな改善が認められた。

E. 球状化

組成物UMR-24に於ては、球状化中に幾つかの微小球中に大きな泡が発生した。その後の型式分割中には、より重い中実の微小球より離れた状態に中空の微小球を浮上からせることにより、中空の微小球を中実の微小球より容易に分離することができた。ガラス微小球中に泡が発生することは微小球のかさ密度を低下させる一つの手段として興味のあるものである。表IIは現在使用されている実質的に空孔のない微小球の密度、及び化学的耐久性の試験に於て評価された7種類のガラス組成物について測定された

密度の値を示している。ガラス微小球の密度が高いので、ガラス微小球を使用する前に微小球が沈降することを阻止するためには、高粘性又は高密度を有する懸濁液が必要とされる。

F. 不必要な放射線の試験

化学的耐久性について評価された組成物は、中性子の照射後に好ましくない放射線の放出をチェックする研究も行われ、好ましくない放射線の放出量が低いという背景がほぼ全ての組成物に見られた。UMR-17のみが多量の好ましくない放射線同位体を含有しており、肝臓癌の治療に使用されるには通していないものと考えられる。好ましくない放射線同位体 ^{239}Pu がガラス中の12vol%ジルコニアより生じた。ジルコニアの量を4vol%に低減することにより、UMR-26がこの評価に基づいてかかる用途に許容し得るような値にまで好ましくない放射線が低減された。

G. 化学的耐久性の試験

リン元素浸出試験の結果が第2図に示されている。浸出したリンの重量%が溶液中に発見されたリンの重量を微小球中のリンの初期重量にて除算することにより計算された。ガラスUMR-3とUMR-10との間のリン放出量の低下は、アルカリをナトリウムよりカリウムに変化させること、及びガラスの全アルカリ含有量が低下し、これに対応してシリカ含有量が增大すること起因する。残存する組

成物は、最も低いリン放出量を示す高ジルコニア含有ガラスであるUMR-17及びマグネシウム・アルミノシリケートガラスであるUMR-21に近いものとして分類される。

脱イオン水によるガラス微小球の化学的腐蝕により溶液のpHが変化されるものと考えられる。或る程度まではpHの変化は化学的反応の程度に比例している筈である。50℃にて74日が経過した後に於ける溶液のpH値が表IVに示されている。高いpH値はUMR-3及びUMR-25が他の組成物に比して脱イオン水と相当反応したことを示している。

第二の耐久性試験に於ては、第一の耐久性試験に於て使用されたガラスと同一のガラスについて放射性同位体P-32の放出量が測定された。この試験に於ては、直径46-75 μ の微小球がまず室温に於て0.12NのHCl中に洗浄され、次いで脱イオン水中にて洗浄され、更に中性子の照射が行われた。中性子の照射後に微小球が再度0.12NのHCl中に洗浄され、次いで脱イオン水中にて洗浄され、10mlの人間の血液プラズマを37℃にて貯蔵する試験管へ移された。人間の血液プラズマ(1:1al)の標本が定期的に試験管より取出され、それらの β 線放射性が液体シンチレーション計数管を用いて測定された。その後の標本の活性が試験管中のプラズマの体積減少について補正された。第3図に於て、浸出した放射性リンの%はガラ

ス中の崩壊する全放射性リンにより除算された溶液中のリンの放射性活性である。

第1図及び第2図に示されたリン浸出量のデータを比較することにより、評価されたガラスの相対ランキンに良好な相関関係があることが解る。第一の耐久性試験及びpH試験に於て集められた情報の組合せは、第二の試験に於て如何なる組成物が試験されるべきかを示しており、従ってこれらの方法は実際に放射性の標本を取扱うことなく将来の組成物を正確に選抜するために使用されてよい。

放射性リンの放出量に基づいてガラスの毒性を判定すべく、30日経過した後に浸出された0.1%放射性リンの最大値が任意に確定された。この値は5vol%の五酸化リンを含有するガラスより浸出する計算された最大値であって、悪影響を生じることなく健康な大人の体内に許容される最大レベルよりも低い放射性同位体P-32を生じる最大値を示している。

第3図に於て、三つの組成物が30日経過後に浸出した0.1%放射性リンの採用された値を満足しており、それらの組成物はUMR-21、UMR-17、及びUMR-26である。前述の如く、UMR-17は好ましくない放射線放出を放出し、従ってこの用途には不適当である。またUMR-21は何れの浸出試験に於ても最低のリン放出量を示したマグネシウム・アルミノシリケート組成物である。

選択されたガラス標本の密度

材 料	標 本	密 度 (g/cm^3)
プラスチック	(ポリスチレン)	1.05
セラミック*	(かさ密度)	2.00
ガラス		
	UMR-3	2.41
	UMR-10	2.35
	UMR-17	2.56
	UMR-21	2.55
	UMR-24	2.37
	UMR-25	2.38
	UMR-26	2.37

※…化学的耐久性が評価された組成物
+…球状化中に鉛を添加し得る黒色及び白色顔料

脱イオン水の pH

<u>標 本</u>	<u>p H</u>
汽水	4. 70
UMR-17	7. 30
UMR-10	7. 30 (7. 40) *
UMR-21	7. 30 (7. 60) *
UMR-26	7. 45
UMR-24	7. 90 (8. 00) *
UMR-25	8. 95 (8. 95) *
UMR-3	9. 50 (9. 50) *

[illegible]

※…股収率測定前に100%に希釈された株本
※…股収率測定前に100%に希釈された株本

例 2

表VIに示されたガラス組成物が試薬等級の材料より形成された。25g又は50gのバッチが電気炉内のプラチナ製のるつぼ内に於て1,500~1,600℃にて熔融された。熔融の精製及び均質化を行うべく、融液が上述の温度に2~3時間維持された。ガラスは製法の焼成内にて約1×1×6cmの寸法を有する棒体に鍛造され、約800℃にて8~12時間に亘り焼戻しされた。るつぼ内の過剰のガラスが水中に投入され、るつぼより破壊により取出され、球状化を行うべく収縮された。各ガラスを微小球に球状化することは、例1の方法に従って行われた。表VIは識別名が付された各ガラスの密度、注湯温度及び状態を示している。

表VIに示されたガラス組成物は化学的耐久性についても評価され、その結果が表VIIに示されている。表VIIはYASガラス標本2~8及びガラス質シリカについて特定の条件下に於て1NのHCl中に於て測定された溶解速度を示している。

第4図は表VIIに示された条件下にて表VIIに示された時間中に標本YAS-1より浸出した放射性イットリウムのパークンテージを示している。第4図中の各点は溶液中に於て測定された放射線量がY-90の初期活性にて除算された値(単位%)を示している。放射線量がかくして表裏される場合には、微小球より浸出されたY-90の量が

十分許容し得る限度内にあることが明らかである。

第5図に於て、各点は表VIIに示された条件下にて表VIに示された時間中に標本YAS-1より浸出した浸出物の測定された活性を示している。また第5図のプロット上にはY-90の半減期を示す直線が示されている。第5図の各点と上述の半減期の直線との間に高度の相関関係があることは、Y-90以外の放射性同位体が多量には標本YAS-1より浸出しなかったことを示している。

表VII

YASガラス及び非晶質シリカの
1NのHCl中に於ける溶解速度
(単位g/cm² min)

ガラス	50℃にて	30℃にて	50℃にて
	6日間	15日間	7日間
YAS-2	54.6×10^{-7}		
YAS-3	88.2×10^{-7}		
YAS-4	7.8×10^{-7}	2.8×10^{-7}	2.1×10^{-7}
YAS-5	3.4×10^{-7}		
YAS-6	28.1×10^{-7}		
YAS-7	28.8×10^{-7}	5.7×10^{-7}	6.8×10^{-7}
YAS-8	7.2×10^{-7}	8.9×10^{-7}	2.8×10^{-7}
SiO ₂		5.0×10^{-8}	5.5×10^{-7}

標本	組成 (wt%)		密度 (g/cm ³)	注湯温度 (℃)	外 観
	33	21			
YAS-1	33	21	3.07	1500	粘り気のある透明のガラス
YAS-2	55	20	3.81	1550	液体状
YAS-3	50	20	3.65	1550	液体状の透明のガラス
YAS-4	40	20	3.29	1500	"
YAS-5	25	20	2.84	1600	粘り気のある白濁のガラス
YAS-6	42	25	3.42	1500	液体状の透明のガラス
YAS-7	40	30	3.39	1500	"
YAS-8	40	13	3.23	1600	液体状の白濁のガラス
YAS-9	55	15	3.81	1600	液体状の透明のガラス
YAS-10	35	35	3.30	1600	"

以上の説明より、本発明の幾つかの目的が達成され、他の有利な結果が得られることが理解されよう。

以上に於ては本発明を特定の実施例について詳細に説明したが、本発明はかかる実施例に限定されるものではなく、本発明の範囲内にて他の種々の実施例が可能であることは当業者にとって明らかであろう。

FIG. 1

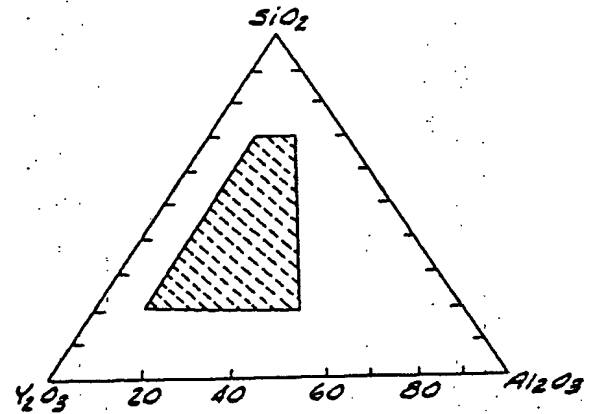


FIG. 2

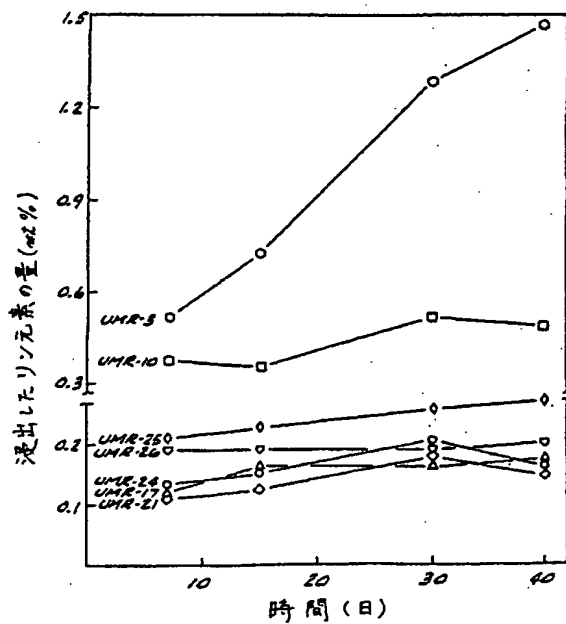
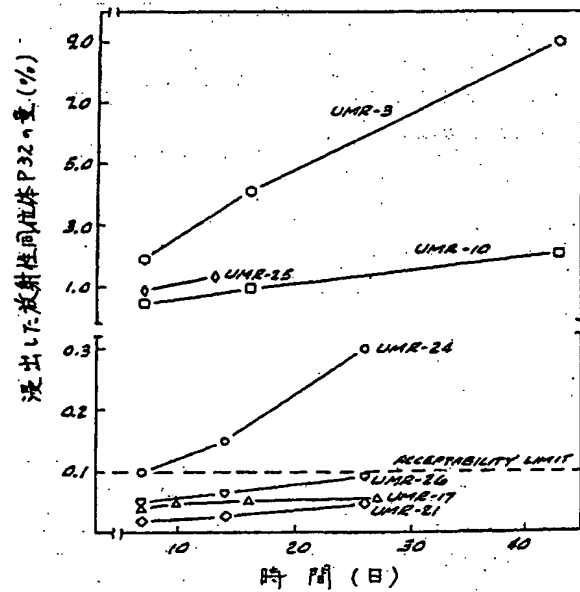


FIG. 3



PCT/US85/02207

N. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category	Number of Documents, 11 with indication, where appropriate, of the relevant paragraph(s)	Reference to Class No.
A	N. Journal of The American Ceramic Society- Loebman, Preparation and Properties of Yttrium-Silicon-Aluminum Oxynitride Glasses, issued September - October 1979, pp. 491-494, entire document.	1
A	N. The American Surgeon- Nolan et al., Intravascular Particulate Particulate Radioisotope Therapy, issued March 1969, Vol. 14, No. 3 pp. 181-188, entire document.	1
A	N. The American Surgeon- Grady et al., Intra-Arterial Radioisotopes To Treat Cancer, issued October 1960, Vol. 26 pp. 679-684, entire document.	1
A	N. Int. J. Appl. Radiat. Isot- Szelinski et al., Synthesis and Quality Control Testing of ³² P Labeled Ion Exchange Resin Microspheres for Radiation Therapy of Hepatic Neoplasms, Vol. 33, No. 9, issued 1983, pp 1343-1350, entire document.	1
A	N. Journal of The American Ceramic Society- Makishima et al., Elastic Moduli and Refractive Indices of Aluminosilicate Glasses Containing Y_2O_3 , La_2O_3 and TiO_2 , issued May-June 1978, pp. 247-249.	1
A	N. Journal of Non-Crystalline Solids- Makishima et al., Alkaline Durability of High Elastic Modulus Aluminosilicate Glasses Containing Y_2O_3 , La_2O_3 and TiO_2 , 18 & 39 issued 1980 pp.661-666 entire document.	1

Form PCT (ISA)/95 (date entered 1985)

PCT/US85/02207

N. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category	Number of Documents, 11 with indication, where appropriate, of the relevant paragraph(s)	Reference to Class No.
A	N. I. V Grebenshikov Institute of Silicate Chemistry, Academy of Sciences, USSR- Bondar et al., Phase Equilibria in The System Y_2O_3 - Al_2O_3 - SiO_2 , issued July 1964, pp. 1325-1326, entire document State Scientific- Research and Design Institute of the Rare Metals Industry- Sedykh et al., Refractive Indices in the System Y_2O_3 - SiO_2 - Al_2O_3 in the Vitrification Region. (Translated from Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Neorganicheskie Materialy, Vol. 11, No. 6, issued June 1975, pp. 1153-1154). pp 987-988	1

Form PCT (ISA)/95 (date entered 1985)